

Carbenicillin に関する基礎的、臨床的研究

岩沢武彦・木戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I. 緒 言

近年、外科的感染病巣からの検出菌は、ことに、耐性ブドウ球菌やカンジダなどが多く分離同定される他、従来、弱毒桿菌とみなされていた緑膿菌、変形菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌群が高頻度に見いだされ、菌交代現象などとも関連して、その病原性の問題が重要視され始め、これらグラム陰性桿菌感染症に対する治療ないし予防対策が、化学療法上の大きな課題ともなっている。

グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌に対する抗菌性物質は、既存の Colistin, Polymyxin B などの古典的抗緑膿菌性抗生物質に加えて、最近新たに開発された Kasugamycin, Gentamicin などが緑膿菌感染症に対する数少ない治療薬剤として登場し、臨床医にわずかな武器として提供されているにすぎない。

しかし、これら抗緑膿菌性抗生物質は、緑膿菌に対する強力な抗菌作用を発揮する反面、腎障害や神経障害などの忌むべき副作用の発現が問題視され、かならずしも期待するほど十分な治療成果をおさめるまでにいたっていない。

Carbenicillin (以下 CB-PC と略記する) は、1963年英国 Beecham 研究所で研究開発された新しい Semi-synthetic Penicillin 製剤で、その化学構造式は図1に掲示したごとく、Aminobenzyl Penicillin と類似し、

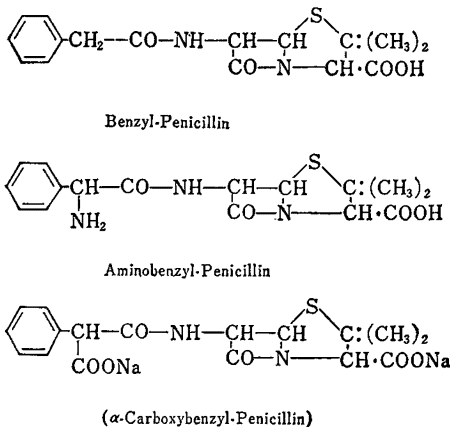


図1 化学構造式の比較

Amino 基が Carboxyl 基に置換された Broad spectrum antibiotic である。本剤の抗菌 Spectrum は、耐性ブドウ球菌に対して Aminobenzyl Penicillin よりも弱い、緑膿菌、変形菌、大腸菌などのグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌作用を有することが判明した。

CB-PC の理化学的性状は、分子式が $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}_2$ で、分子量が 422.4 であり、白色吸湿性粉末で、水にきわめて易溶、アセトン、ベンゼン、エーテルに難溶である。

また、本剤の毒性は、皮下注射で LD_{50} マウス 200mg/kg 以上、ラット 800 mg/kg 以上とされており、マウス、ラットの催奇形実験で異常発生は認められないという。

しかし、CB-PC は、腸管から吸収されぬため、筋注もしくは静注で使用されるが、Penicillin allergy の症例に対する投与は禁忌とされている。

今回、著者らは、この新半合成 Penicillin 製剤 CB-PC に関して、抗菌力、吸収、排泄、組織内濃度および臨床治験について検討を行ない、良好な成績をおさめたので報告する。

II. 基礎的検討

1) 抗菌力試験：化膿性中耳炎耳漏中より分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株 (他に標準 *Staph. aureus* 209 P 株)、病巣由来の溶血性レンサ球菌 4 株、緑膿菌 30 株、変形菌 6 株、大腸菌 1 株について寒天平板希釈法により抗菌力を測定した。各種抗生物質の濃度は、100 mcg/ml を最高濃度として、以下 2 倍階段希釈により 0.19 mcg/ml を最低濃度とし、Heart infusion agar に混和した。接種菌は、Trypto-soy broth を 18 時間増菌培養の菌液 10^8 /ml の 1 白金耳量を上記培地に画線塗抹して 24 時間培養後、その Minimal Inhibitory Concentration (MIC) を求めた。CB-PC の抗菌力試験の比較抗生物質は、Penicillin-G (PC-G)、Aminobenzyl Penicillin (AB-PC)、Methylphenylisoxazol Penicillin (MPI-PC)、Dimethylxophenylimidazol Penicillin (DOPI-PC) などの PC 系 4 剤と、Streptomycin (SM)、Kanamycin (KM)、Erythromycin (EM)、Leucomycin (LM)、Lincomycin (LCM)、Tetracycline (TC)、

Chloramphenicol (CP), Cephaloridine (CER) などの8種抗生剤とのMICを測定し、CB-PCのそれと比較検討を行なった。

CB-PCの水溶液の安定性は、本剤の10mg/ml水溶液を調製し、氷庫(5°C)および孵卵器(37°C)内保存で、*Staph. aureus* 209 P株を供試菌株として、2日ごとの抗菌力を測定し、12日まで抗菌力の変動を観察した。

表1, 2に掲示したごとく、CB-PCの抗菌力は、耳漏分離のCoagulase陽性ブドウ球菌40株に対して、0.39

~50mcg/mlにわたりMICの分布がみられ、とくに3.12~50mcg/mlに集中し、6.25mcg/mlが17株でpeakとなつた。CB-PCは、他のPC系4剤の比較で、ブドウ球菌に対してはやや感受性が劣っていた。他の比較抗生剤とは、EM, CERなどを除きCB-PCの感受性は良好であつた。なお、*Staph. aureus* 209 P株には、1.56mcg/mlのMICを示した。

また、表3に掲示したごとく、CB-PCに対する*Strept. hemolyticus*のMICは、0.39~6.25mcg/mlであ

表1 中耳炎耳漏分離のCoagulase陽性ブドウ球菌40株に対するPenicillin系抗生剤との抗菌力の比較

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum Inhibitory Concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
CB-PC		3	7	8	17	2		1	2	
PC-G	13		1	1	1			2		22
AB-PC	3	4	4	5	6	9	4	3		2
DOPI-PC	7	3	4	7	8	4	5			2
MPI-PC	3			4	1	1	5	5	12	9

* *Staph. aureus* 209 P : 1.56mcg/ml

表2 中耳炎耳漏分離のCoagulase陽性ブドウ球菌40株に対する他抗生剤との抗菌力の比較

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimum Inhibitory Concentration (mcg/ml)									
	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
CB-PC		3	7	8	17	2		1	2	
SM	25		1	1	1	10	1			1
KM	16		2	1	5	7	7	2		
EM	27	1						1		11
LM	20					4	15			1
LCM	20			2	1	1	8	7	1	
TC	30		1		1		4		3	
CP	18	2	3	11	6			1		
CER	4	1	1		7	1	5	3	3	15

表3 病巣分離の各種細菌のCarbenicillinに対する感受性分布

(Agar plate dilution method) mcg, ml

Organisms	No. of Strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
<i>Strept. hemolyticus</i>	4					1	1		1	1	
<i>Pseud. aeruginosa</i>	30	5	21	2		1			1		
<i>Proteus vulgaris</i>	6					2		4			
<i>E. coli</i>	3				1		1		1		

り, *Pseudomonas aeruginosa* は, 30株のうち0.78mcg/ml, 6.25 mcg/mlに各1株, 25~ \geq 100 mcg/mlにMICが集中し, とくに 50mcg/ml (21株)に peak が認められた。*Proteus vulgaris* は, 1.56 mcg/ml 4株, 6.25 mcg/mlに2株みられた。*E. coli* 3株は, 0.78~12.5 mcg/mlのMICを示した。

図2, 3, 4に掲示したごとく, CB-PCとPC-G, ABPC, MPI-PCとは多少交叉する傾向が認められた。

図5に掲示したごとく, CB-PCの水溶液の安定性は,

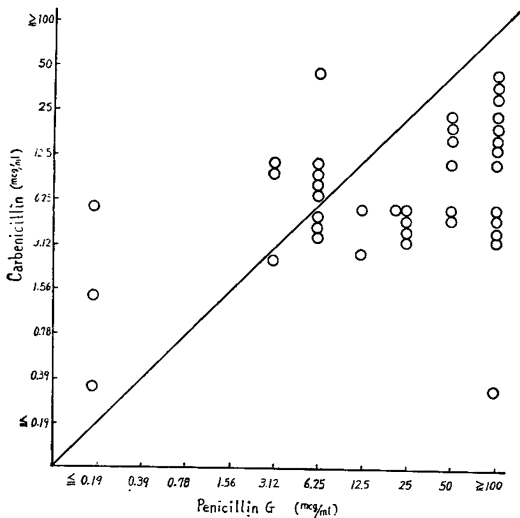


図2 Cross Resistance Staph. aureus 40 strains
Carbenicillin-penicillin G

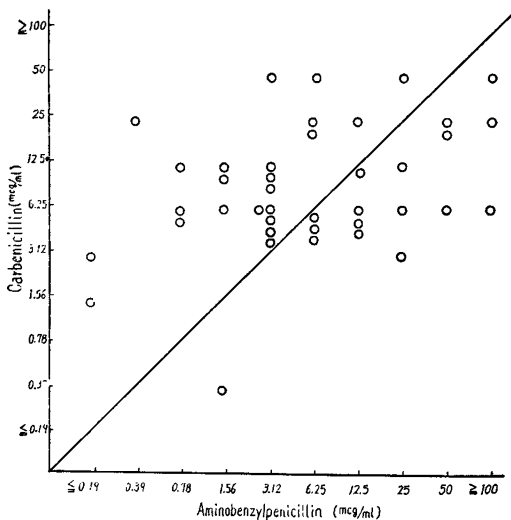


図3 Cross Resistance Staph. aureus 40 strains
Carbenicillin-Aminobenzylpenicillin

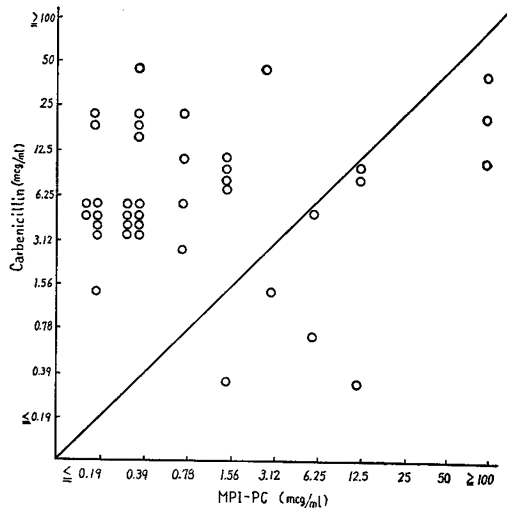


図4 Cross Resistance Staph. aureus 40 strains
Carbenicillin-MPI-PC

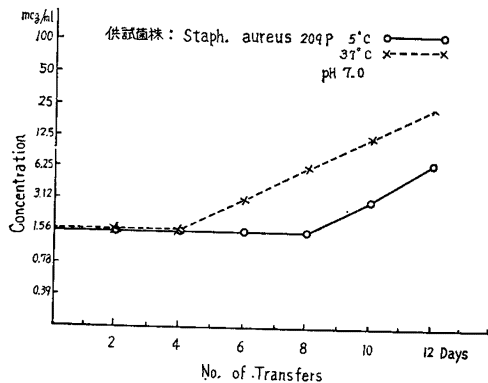


図5 Carbenicillin 10^6 mg/ml 水溶液の安定性

5°C保存で8日まで, 37°C保存で4日まではまったく抗菌力の変動は認められなかったが, 10日をすぎるとかなり抗菌力の低下がみられた。

2) 血中濃度: CB-PCの健康成人(肝, 腎機能検査値正常)および慢性副鼻腔炎(手術例)の各3例について, 溶血性レンサ球菌 S8株を標示菌として鳥居・川上氏重層法による Bioassay で測定した。すなわち, 本測定は, CB-PC 500 mg 筋注後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 8時間ごとに肘静脈より採血を行ない, CB-PCの血中における時間消長を前記1次元拡散法により検討した。

表4, 図6に掲示したごとく, 健康成人3例の血中濃度の平均値は, CB-PC 500 mg 筋注30分後 17.88 mcg/mlで peak に達し, 1時間後 11.5 mcg/ml となり, 2時間

表4 Carbenicillin の血中濃度 (500 mg i. m.) (健康成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	H. N.	26	F.	48 kg	16	17	8.6	2.6	0.4	0.19
2	R. K.	23	M.	58.5	6.15	11.5	7.0	1.0	0.14	0
3	H. H.	22	M.	66	31.5	6.0	5.5	1.35	0.94	0
Average					17.88	11.5	7.03	1.65	0.49	0.06

後7.03 mcg/ml, 4時間後から急激な低下がみられ1.65 mcg/ml, 6時間後0.49 mcg/mlで, 8時間後には0.06 mcg/mlと血中に痕跡程度認めるにすぎなかつた。

また, 表5, 図7に掲示したごとく, 慢性副鼻腔炎3例

の血中濃度の平均値は, CB-PC 500 mg 筋注 30分後に16.67 mcg/mlで peakに達し, 1時間後7.67 mcg/ml, 2時間後4.23 mcg/mlとなり, 4時間後0.52 mcg/mlで著しく低下し始め, 6時間後0.18 mcg/ml, 8時間後

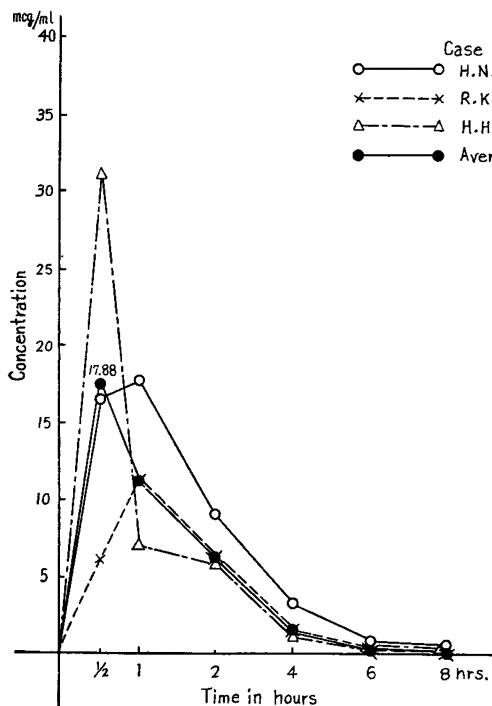


図6 Carbenicillinの血中濃度 (500mg i.m.) (健康成人)

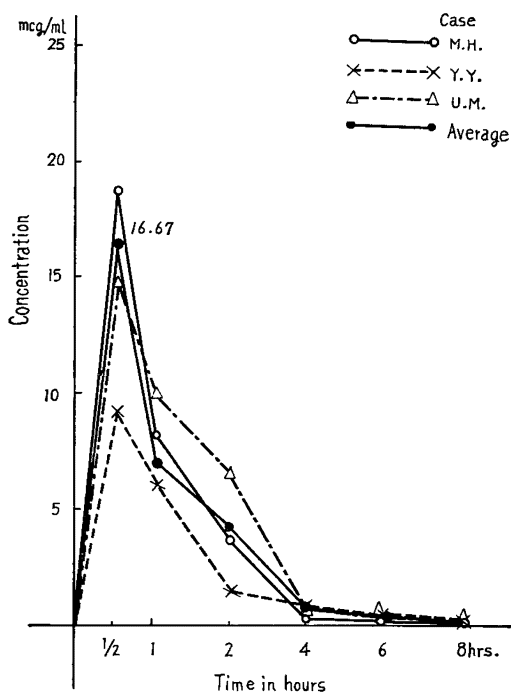


図7 Carbenicillinの血中濃度 (500mg i.m.) (慢性副鼻腔炎)

表5 Carbenicillin の血中濃度 (500 mg i. m.) (慢性副鼻腔炎)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	M. H.	20	M.	53.8 kg	18	7.6	3.7	0.22	0.2	0
2	Y. Y.	22	M.	61.4	9	6	2.4	0.78	0.25	0
3	U. M.	17	M.	61.2	15	9.4	6.6	0.56	0.09	0
Average					16.67	7.67	4.23	0.52	0.18	0

にはまったく測定しえなかつた。

図8に揭示したごとく、健常成人と慢性副鼻腔炎各3

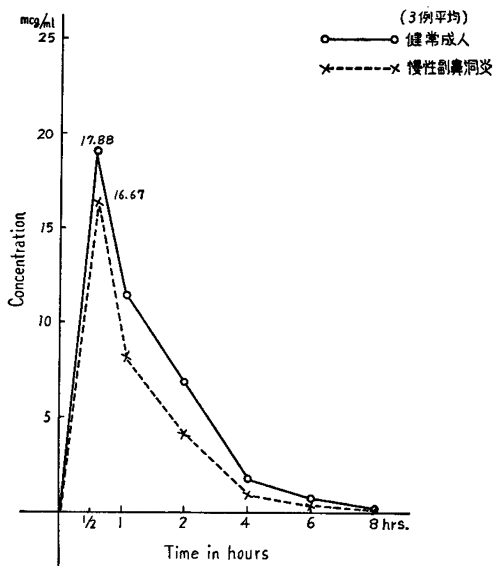


図8 Carbenicillinの血中濃度(500mg i.m.)
健常成人と慢性副鼻腔炎との比較

例平均値の比較では、前者が後者より全体的に血中濃度がわずかながら高めであつた。

3) 尿中排泄濃度：健常成人3例の尿中排泄濃度は、CB-PC 500 mg 筋注後、2時間、4時間、6時間、8時間までの蓄尿を排尿させ、これを100倍希釈を行ない、尿中排泄濃度を鳥居・川上氏重層法で測定し、尿中回収率を算定した。

表6に揭示したごとく、CB-PC 500 mg 筋注8時間までの総排泄量は、1204 mg となり、総回収率は57.2%の結果が示された。

4) 貯留液中濃度：慢性上顎洞炎9例について、CB-PC 500 mg 筋注1時間後手術時採取した洞貯留液中の移行濃度を重層法により測定した。

表7に揭示したごとく、CB-PC は、上顎洞内の陳旧性貯留液中にはまったく移行を認めなかつた。

5) 組織内濃度：慢性上顎洞炎9例について、CB-PC 500 mg 筋注1時間後手術時摘出した上顎洞粘膜の1g量をEmulsionし、これを磷酸Buffer(pH 7.0)で5倍希釈を行ない、24時間氷庫保存し、その遠沈上清を重層法により測定した。

表7に揭示したごとく、洞粘膜組織内のCB-PC移行濃

表6 Carbenicillinの尿中排泄と回収率(500mg i.m.) (健常成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Urinary excretion (mg)				Total (mg)	Recovery (%)
					0~2	2~4	4~6	6~8hrs.		
1	M. U.	27	M.	58.5 kg	440	164	70	18	692	32.4
2	Y. K.	23	M.	58.5	600	820	154	36	1610	70.6
3	Y. Y.	22	M.	61.4	400	500	200	210	1310	68.7
Average					480	495	141	88	1204	57.2

表7 慢性上顎洞炎の血清、洞粘膜、貯留液移行濃度の相関
(Carbenicillin 500 mg i.m., after one hour)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	血清濃度 mcg/ml	組織内濃度 mcg/g	貯留液濃度 mcg/ml
1	Y. K.	23	M.	58.5kg	11.5	0.85	0
2	H. N.	26	F.	48	17	1.2	0
3	M. H.	20	M.	53.8	16.5	2.6	0
4	H. H.	22	M.	66	6.0	4.0	0
5	H. M.	17	M.	61.2	9.4	1.05	0
6	M. U.	27	M.	58.5	10.5	0.43	0
7	Y. K.	23	M.	58.5	7.0	0	0
8	M. H.	20	M.	53.8	7.6	0.42	0
9	Y. Y.	22	M.	61.4	6.0	0.34	0
Average					10.16	1.21	0

度は、9例の測定値が4 mcg/ml~0で多少バラツキがみられ平均1.21 mcg/mlの結果がえられた。組織内には、筋注1時間後の血清濃度10.6 mcg/mlで1/10程度の移行が認められた。

III. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して、CB-PC 筋注ならびに局所的投与を行なつた結果、良好な治療効果をおさめたので、その臨床成績を報告する。

1) 投与対象：表8に揭示したごとく、急性化膿性中耳炎4例、慢性化膿

表8 Carbenicillin の使用対象

臨床診断	性別		計
	男	女	
急性化膿性中耳炎	2	2	4
慢性化膿性中耳炎	4	3	7
耳・鼻・鼻瘻	1	3	4
急性副鼻腔炎		1	1
急性腺窩性扁桃炎	6	4	10
扁桃周囲膿瘍	1	1	2
計	14	14	28例

性中耳炎7例, 耳・鼻瘻4例, 急性副鼻腔炎1例, 急性腺窩性扁桃炎10例, 扁桃周囲膿瘍2例, 総計28例(男14例, 女14例)をCB-PCの投与対象とした。

なお, 慢性化膿性中耳炎例は, 鼓膜大穿孔, 真珠腫形成, X線上乳突部骨破壊像を認めた症例は, いちおう除外した。

2) 投与方法: CB-PCの筋注は, 成人1日1~3回1~3g, 小児1日1回20mg/kg筋注を行なった。また, 局所的使用は, CB-PC 10mg/ml水溶液を1週間ごと調整し, 化膿性中耳炎には, 外耳道, 中耳腔を十分清拭後, 1日1回0.5ml点耳耳浴を10~15分間行ない, 急性副鼻腔炎には, 水溶液を1日1回鼻内ネブライザーに使用し, 同時にCB-PCの筋注を併用した。

なお, CB-PC使用に際し, あらかじめPCの皮内反応試験を行ない陰性例にのみ使用した。

3) 治療効果の判定基準: CB-PC投与による治療効果は, いちおう, 便宜的に著効, 有効, やや有効および無効の4段階に分類を行なった。すなわち, 急性炎の場合, 著効(卅): CB-PC筋注5日以内に全身状態回復し, 菌消失, 局所の発赤, 浮腫, 腫脹, 疼痛あるいは排膿などの病変が消退治癒したもの, やや有効(+): CB-PC筋注により10日以上治癒に日数を要したもの, 無効(-): 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかつたもの。また, 慢性化膿性中耳炎の場合, 著効(卅): CB-PC筋注後10日以内に耳漏消失, 菌培養陰性, 鼓室粘膜腫脹, 肉芽消退改善したもの, 有効(卍): 同様状態が3週以内に消退改善されたもの, やや有効(+): CB-PC筋注3週以上改善に日数を要したもの, 無効(-): 治療開始後まったく改善傾向の認められなかつたものと臨床効果を判定区分した。

4) 治療成績

i) 急性化膿性中耳炎: 表9に掲示したごとく, 本疾患4例に対してCB-PCを1日1回0.5~1g筋注と同時に, 外耳道内の耳漏清拭後, CB-PC 10mg/ml水溶液0.5mlの点耳耳浴を2~5日(回)行なった結果, 耳痛, 耳漏流出, 菌消失, 鼓膜膨隆などの主症状は, 2~

表9 Carbenicillin の臨床成績 (その1)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	投与方法			主症状消失(日)	治癒日数	副作用	治療効果	
						投与方法	1日量(g)	期間(日)					総量(g)
1	M. I.	9	F.	急性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	筋注 耳浴	1	2	2	2	4	-	卅
2	T. H.	12	F.	"	"	"	1	2	2	2	4	-	卅
3	M. T.	13	M.	"	"	"	1	5	5	3	5	-	卅
4	H. T.	9	M.	"	no growth	"	0.5	2	1	2	4	-	卅
5	K. S.	19	M.	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	耳浴		14		5	12	-	卍
6	M. S.	35	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	"		27		?	?	-	-
7	T. O.	20	M.	"	"	"		26		?	?	-	-
8	S. K.	42	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	"		18		5	14	-	卍
9	Y. S.	24	M.	"	"	"		24		9	24	-	+
10	S. S.	21	M.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	"		16		6	14	-	卍
11	N. K.	19	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	"		15		5	11	-	卍
12	S. K.	20	F.	急性副鼻腔炎	<i>Strept. hemoly.</i>	筋注 ネブライザー	1	15 17	15	7	13	-	+
13	H. K.	11	M.	耳瘻	<i>Staph. aureus</i>	筋注	0.5	4	2	3	6	-	卍
14	A. K.	14	F.	"	"	"	1	7	7	4	8	-	卍
15	E. K.	14	F.	鼻瘻	"	"	1	6	6	3	5	-	卍
16	E. H.	26	F.	"	"	"	1	3	3	2	4	-	卅

3日, 平均2日で軽快消失した。さらに, 外耳道乾燥, 鼓膜の発赤, 穿孔などは4~5日, 平均4日で消退治癒した。耳漏中より4例のうち3例から *Staph. aureus* を分離同定した。

ii) 慢性化膿性中耳炎: 表9に掲示したごとく, 本疾患7例に対してCB-PC 100mg/ml 水溶液0.5~1mlを1日1回, 外耳道, 鼓室内分泌物を十分清拭後, 点耳耳浴を14~27日(回)行なつた。有効例では, 分泌物, 菌培養陰性などが5~9日, 平均6日で軽快消失した。外耳道, 鼓室内乾燥し, 肉芽消失, 上皮化などの改善に11~24日, 平均15日を要した。本症の治療効果は, 7例のうち有効4例, やや有効1例, 無効2例であつた。耳漏中よりの分離同定菌は, *Staph. aureus* 4例, *Staph. aureus* + *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染3例であつた。

iii) 急性副鼻腔炎: 表9に掲示したごとく, 本症1例に対してCB-PC 1日1回1g筋注を15日間継続させるとともに, 1日1回CB-PC 10mg/ml 水溶液0.5mlで鼻内ネブライザーを17日間行なつた。頬部・鼻内疼痛, 中鼻道よりの排膿, 菌培養陰性などは, 7日で軽快消失し, 中鼻道の分泌物中より *Strept. hemolyticus* を分離同定した。鼻粘膜の浮腫, 発赤, 副鼻腔のX線陰影消退などには13日を要し, やや有効であつた。

iv) 耳・鼻瘻: 表9に掲示したごとく, 本症4例に対して, 1日1回0.5~1g筋注で, 疼痛, 排膿, 菌培養陰性, 腫脹などの主症状が2~4日, 平均3日で軽快消失し, 4~8日, 平均5日で治癒させえた。4例の耳漏

中より *Staph. aureus* を分離した。治療効果は, 著効1例, 有効3例であつた。

v) 急性腺窩性扁桃炎: 表10に掲示したごとく, 本症例10例に対してCB-PC 1日1~3回1gずつ筋注を行ない, 咽頭痛, 嚥下痛, 発熱, 扁桃腺栓子などの主症状が2~6日, 平均2日で消退軽快した。さらに, 扁桃発赤, 菌消失は, 3~6日, 平均4日で消失治癒した。扁桃腺栓子より *Strept. hemolyticus* 5例, *Staph. aureus* を5例検出した。治療効果は, CB-PC筋注10例のうち著効6例, 有効4例の結果をえた。

vi) 扁桃周囲膿瘍: 表10に掲示したごとく, 本症2例に対して膿瘍切開後, CB-PC 1日1~3回1gずつ筋注を行ない。2例の穿刺膿より *Strept. hemolyticus* を検出した。咽頭痛, 嚥下痛, 発熱, 排膿などの主症状は, 3~4日で軽快消失し, 菌培養陰性, 切開創癒合, 発赤, 腫脹などが7日で消失治癒し2例とも有効であつた。

5) 治療効果: 以上の治療成績の結果からCB-PCの治療効果は, 表11に掲示したごとく, 使用対象28例のうち, 著効12例, 有効12例, やや有効2例および無効2例でCB-PCの治効率は著効, 有効例を加算すると24例85.7%の好結果をえた。

また, CB-PCの分離菌別による治療効果は, 表12に掲示したごとく, 病巣よりの検出菌が *Staph. aureus* および *Strept. hemolyticus* 両者の混合感染例が圧倒的に多い関係上, 著効, 有効例のほとんどが, とうぜんこれら分離菌で占められた。また, *Staph. aureus* と,

表10 Carbenicillinの臨床成績(その2)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	投与方法			主症状消失(日)	治癒日数	副作用	治療効果	
						投与方法	1日量(g)	期間(日)					総量(g)
1	M. N.	37	M.	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>	筋注	1	2	2	2	3	-	++
2	S. M.	25	M.	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	"	3 2	3 3	15	3	6	-	++
3	T. I.	37	F.	"	"	"	1	3	3	2	4	-	+++
4	K. Y.	36	M.	"	"	"	1	3	3	2	4	-	+++
5	K. C.	24	M.	"	"	"	1	4	4	2	5	-	+++
6	I. Y.	29	M.	"	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>	"	1	4	4	2	5	-	+++
7	Y. S.	37	F.	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	"	2 1	5 1	11	3	6	-	++
8	A. S.	34	F.	"	<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>	"	1	4	4	3	6	-	++
9	K. H.	34	M.	"	"	"	1	2	2	4	4	-	+++
10	Y. S.	31	F.	"	"	"	1	4	4	3	5	-	+++
11	M. I.	37	M.	扁桃周囲膿瘍	"	"	1	6	6	4	7	-	++
12	T. N.	43	F.	"	"	"	3 2	3 2	13	3	7	-	++

表11 Carbenicillin の疾患別治療効果

治療効果 臨床診断	著効	有効	やや 有効	無効	計
急性化膿性中耳炎	4				4
慢性化膿性中耳炎		4	1	2	7
耳・鼻・癰	1	3			4
急性副鼻腔炎			1		
急性腺窩扁桃炎	7	3			10
扁桃周囲膿瘍		2			2
計	12	12	2	2	28例

有効率 85.7% 24例

表12 Carbenicillin の分離菌別治療効果

治療効果 分離菌	著効	有効	無効	不明	計
<i>Staph. aureus</i>	4	6	1		11
<i>Strept. hemolytic.</i>	3	2	1		6
<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemolytic.</i>	3	4			7
<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>		1		2	3
no growth	1				1
計	11	13	2	2	28例

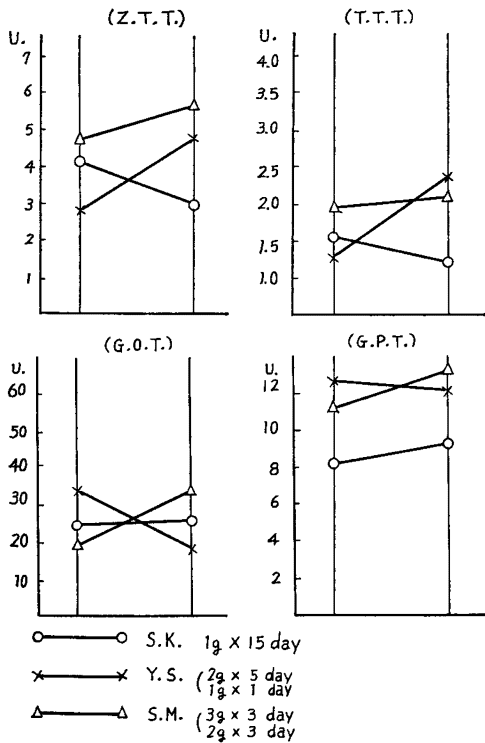


図9 Carbenicillinの肝機能におよぼす影響

Pseudomonas aeruginosa との混合感染例は1例有効、他2例は無効であつた。

6) 副作用: CB-PC 筋注ならびに局所的使用に際し、副作用と考えられる症状の発現は、まったく認められなかつた。

さらに、CB-PC の臨床的副作用の観察以外に、CB-PC 使用3例について、CB-PC 使用前後の肝機能、血清電解質および聴力検査所見におよぼす影響について検討した。

図9, 10に揭示したごとく、CB-PC 投与前後の肝機能 (Z. T. T., T. T. T., G. O. T., G. P. T.) および血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) の所見では、いずれも15日以内の使用では病的数値は認められなかつた。また、図11, 12に揭示したごとく、2例の聴力検査成績では、同様15日以内の投与で、気導値が15 DB 以内の変動であり、骨導値も正常で、聴力には悪影響はみられなかつた。

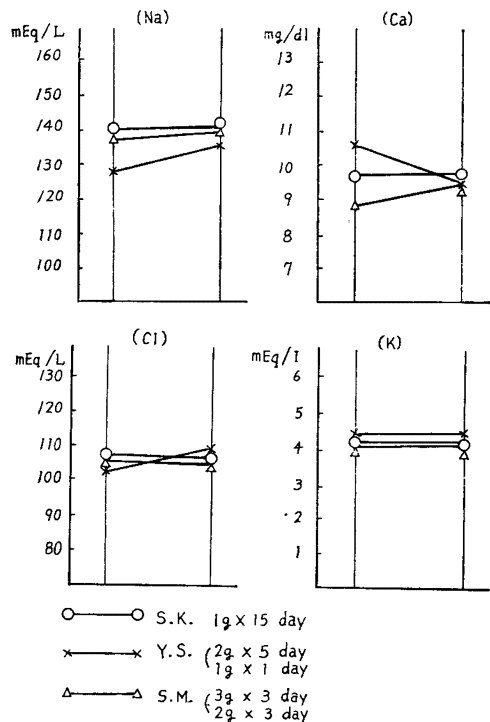


図10 Carbenicillinの血清電解質におよぼす影響

IV. 総括ならびに考按

諸種の感染症の病像は、抗生物質療法が発達普及にともない病原菌の耐性獲得、もしくは菌交代現象などの発生により生体宿主側の諸条件とあいまつて、その様相はしだいに大きな変貌を呈しつつある。

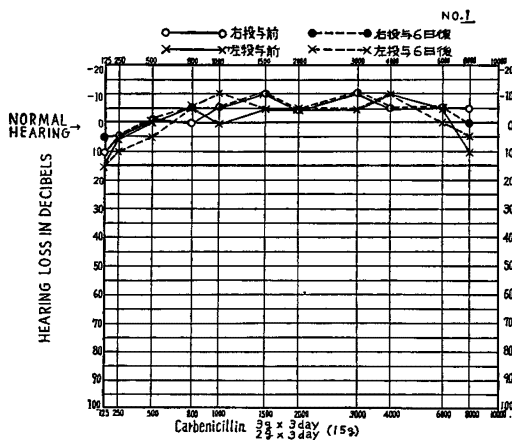


図11 急性膿毒性扁桃炎
AUDIOGRAM OF M.N., 25y., M.

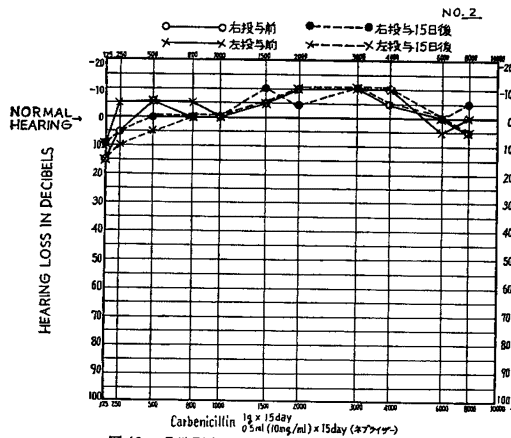


図12 急性副鼻腔炎
AUDIOGRAM S.Y., 20y., F.

耳鼻咽喉科領域における感染症からは、耐性ブドウ球菌とともに、緑膿菌、変形菌、クレブシエラなどの一連のグラム陰性桿菌を分離する機会が、他科に比し比較的多い傾向にある。

耐性ブドウ球菌に対する化学療法剤は、今日まで多くの抗菌性物質が発見されているが、しかし緑膿菌、変形菌などのグラム陰性桿菌感染症に対する治療薬剤はきわめて少なく、その治療効果も決して高いものでない。

従来の Penicillin 製剤は、本来 Broad spectrum antibiotics であるものの、とかく耐性ブドウ球菌用としての合成誘導体の研究開発に傾注されてきた印象が強かった。しかし、最近の PC 剤開発の動向は、グラム陽性球菌にも抗菌力を有すると同時に、グラム陰性桿菌、とりわけ緑膿菌、変形菌などにも強力な抗菌作用を発揮しえる新しい PC 剤出現への期待が久しかった。

Carbenicillin は、第 16 回日本化学療法学会総会シン

ポジウムとしてとりあげられ、グラム陰性桿菌感染症に対しても有効な新半合成 PC 剤として、その臨床の有用性について基礎的、臨床的立場から詳細な検討が加えられた。

CB-PC の抗菌力試験の結果では、耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対して、0.39~50 mcg/ml にわたる M. I. C. の分布がみられ、とくに 3.12~50 mcg/ml に集中し、6.25 mcg/ml に peak がみられた。CB-PC は、ブドウ球菌に対して、他の PC 系 4 剤 (PC-G, AB-PC, DOPI-PC, MPI-PC) に比し、若干抗菌力が劣るように思われる。

また、CB-PC は、病巣分離の *Strept. hemolyticus* 4 株に対して 0.39~6.25 mcg/ml の M. I. C. を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 30 株に対して CB-PC は、0.78~ \geq 100 mcg/ml に集中し、50 mcg/ml に peak がみられたことは、PC 剤としての抗菌力が注目される。さらに、*Proteus vulgaris* 6 株は、1.56~6.25 mcg/ml と M. I. C. が低く、*E. coli* 3 株は、0.78~3.12 mcg/ml の抗菌力が示された。CB-PC は、他 PC 剤と多少交叉耐性を有するようと思われる。

CB-PC は、耐性ブドウ球菌には AB-PC を始めとする他 PC 剤より抗菌力は弱い、しかし *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *E. coli* などのグラム陰性桿菌に対してかなり強い抗菌力を有しており、従来の PC 剤に認められなかつた大きな特徴としてとりあげられよう。

他方、CB-PC 10 mg/ml 水溶液の安定性は、5°C 保存で 8 日、37°C 保存で 4 日以内では抗菌力に変動はなく安定であることから、本水溶液を局所的に使用する場合は、1 週間以内に調整使用することがのぞましい。

CB-PC の血中濃度は、健康成人 3 例平均で、CB-PC 500 mg 筋注 30 分後、17.88 mcg/ml で peak がみられ、以後経時的追跡により 1 時間後 11.5 mcg/ml、2 時間後 7.03 mcg/ml となり、4 時間後 1.65 mcg/ml、6 時間後 0.06 mcg/ml の消長をみた。本剤を使用する際には、つねにより高い有効血中濃度を維持しうるには 4~6 時間ごとの連続注射が必要とならう。

また、慢性副鼻腔炎 3 例の血中濃度の平均値は、CB-PC 500 mg 筋注 30 分後に 16.67 mcg/ml となり peak に達し、以後前者とほぼ同様な時間的消長が認められ、全般的に副鼻腔炎が低値を示したが、あまり有意差はないものと思われる。

CB-PC の尿中排泄率は、CB-PC 500 mg 筋注健康 3 例の 8 時間までの尿中排泄量が、1,204 mg となることから、その総回収率は 57.2% で、CB-PC はかなり高濃

度に腎から排泄されるようである。

また、慢性上顎洞炎手術例について、CB-PC 500 mg 筋注1時間後、手術時採取の上顎洞貯留液中には、陳旧性のためかまったくCB-PC 活性値を測定しえなかつた。さらに、同時に摘出した上顎洞粘膜9例の組織内濃度は、平均1.21 mcg/mlの結果がえられ、血清濃度(10.16 mcg/ml)の1/10程度で、かなり洞粘膜に移行することが認められた。

CB-PCの臨床的検討は、耳鼻咽喉科領域の代表的感染症28例に対して、CB-PCの筋注もしくは局所的(10 mg/ml水溶液)に使用した結果、著効12例、有効12例、やや有効2例および無効2例で、CB-PCの治効率は著効、有効例を加算すると24例85.7%の良好な結果がえられた。しかし、今回のCB-PCの臨床成績に関しては、本剤の抗菌 Spectrum からもつとも治験対象とすべきはずの緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌を病巣より分離した症例がきわめて少なく、分離菌のほとんどがグラム陽性球菌であつたことは、本剤に対する正当な評価を下す資料とならなかつたことは反省させられる。

今後、本剤の治験対象は、CB-PCに感受性を有するグラム陰性桿菌感染症に対して、本剤を筋注もしくは局所的に多くの症例に使用し、その治療効果を検討して批判すべきであると思う。

とくに、CB-PCを局所的に応用する場合には、緑膿菌、変形菌感染症に対して、抗菌力試験の結果から、比較的高濃度の水溶液を単独、もしくは他剤(他抗生剤、副ホ剤、酵素剤など)との併用が必要であると考えられる。

CB-PCの副作用に関しては、本剤を筋注あるいは局所的の使用に際し、とくに臨時的に副作用と考えられる症状の発現はまったく経験しなかつた。しかし、本剤はPC剤であるため充分アレルギー・ショックなどの発生を回避すべきであり、本治験例の場合、あらかじめPenicillin皮内反応陰性例を治療対象として慎重を期した。また、CB-PCの5日から15日間の連続投与例では、投与前後の比較値で、肝機能、血清電解質および聴力検査所見が、ほとんど正常値以内の変動で悪影響は認められなかつたが、今後大量、長期間使用する場合には、副作用発現に注意深い観察と万全の対策を構すべきである。

V. 結 語

新半合成 Penicillin 製剤 Carbenicillin について基礎的ならびに臨床的検討を行なつた結果、つぎのごとき結論をえた。

1) 抗菌力：耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌40株は、0.39~50 mcg/ml の MIC の分布がみられ、

とくに6.25 mcg/ml に peak をみた。 *Pseudomonas aeruginosa* 30株の M.I.C. は、0.78~ \geq 100 mcg/ml で、とくに50 mcg/ml に集中していた。 *Proteus vulgaris* 6株は、1.56~6.25 mcg/ml、 *E. coli* は、0.78~12.5 mcg/ml の MIC を示した。

2) 水溶液の安定性：CB-PC 10 mg/ml 水溶液は、5°C 保存で8日、37°C 保存で4日以内では抗菌力の変動なく安定で、本剤の水溶液は1週間以内で調整使用する必要がある。

3) 血中濃度：健常成人 CB-PC 500 mg 筋注では、30分後17.88 mcg/ml で peak に達し、1時間後11.5 mcg/ml、2時間後7.03 mcg/ml、4時間後1.65 mcg/ml、6時間後0.49 mcg/ml、8時間後0.06 mcg/ml の結果をえた。なお、慢性副鼻洞炎3例もやや低値であつたがほとんど同様な時間的消長を示した。

4) 尿中排泄：健常成人3例の尿中排泄濃度は、CB-PC 500 mg 筋注8時間までの尿中総排泄濃度が1,204 mg、その総回収率は57.2%であつた。

5) 貯留液中移行濃度：慢性上顎洞炎手術9例のCB-PC 500 mg 筋注1時間後採取の上顎洞内陳旧性貯留液中に移行を認めなかつた。

6) 組織内濃度：慢性上顎洞炎手術9例のCB-PC 500 mg 筋注1時間後に摘出した上顎洞粘膜組織には、平均1.21 mcg/ml の移行がみられ、血清濃度(10.16 mcg/ml)の約1/10程度であつた。

7) 臨床使用成績：耳鼻咽喉科領域の代表的感染症28例に対してCB-PC 筋注および局所的(10 mg/ml 水溶液)に使用した結果、著効12例、有効12例、やや有効2例および無効2例で、著効、有効例を合算すると24例85.7%の好結果をえた。

8) 副作用：CB-PC 筋注もしくは局所的に使用した際、とくに副作用と考えられる症状の発現はみられなかつた。また、CB-PC 15日以内の使用では、肝機能、血清電解質および聴力検査成績にはなんら悪影響は認められなかつた。

なお、本稿の要旨は、第16回日本化学療法学会総会(1968)で発表した。

参 考 文 献

- 1) 石山俊次, 他: グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究. 第1報. 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性(1965年). *Chemotherapy* 15 (5): 581, 1967.
- 2) 岩沢武彦: 緑膿菌性中耳炎に対する Kasugamycin の局所的使用効果. *耳鼻咽喉科* 39 (6): 647, 1967.

- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における緑膿菌の薬剤感受性に関する知見。耳鼻咽喉科 39 (11) : 1251, 1967.
- 4) シンポジウム「Carbenicillin」第16回日本化学療法学会総会。1968.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CARBENICILLIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

We have recently obtained the result described below through the clinical and experimental studies on carbenicillin.

1) The minimum inhibitory concentration in carbenicillin was measured by agar dilution method. Carbenicillin inhibited by 0.39~50 mcg/ml against Coagulase-positive *Staphylococcus aureus* 40 strains. *Pseudomonas aeruginosa* 30 strains : 0.78~ \geq 100 mcg/ml.

2) The level of blood concentration in carbenicillin was determined by the average of 3 cases for adult. The maximal level reached 17.88 mcg/ml in 1/2 hour after injection, as the result measured by single dose of intramuscular injection of 500 mg.

3) Urinary excretion concentration was determined by the average of 3 cases for adult. The urinary excretion rate after 500 mg intramuscular injection was 57.2% in 8 hours.

4) By intramuscular injection (0.5~3 g/day) or local application (10 mg/ml solution) on 28 cases of infections in otorhinologic field, carbenicillin produced a good result of 85.7% (24 cases).

5) Carbenicillin showed no side effect at all, on intramuscular injection and local application.